

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 42 35 004 A 1

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A61 M 29/02**  
D 03 D 3/02  
D 04 G 1/00  
// A61L 29/00

②① Aktenzeichen: P 42 35 004.2  
②② Anmeldetag: 16. 10. 92  
②③ Offenlegungstag: 22. 4. 93

DE 42 35 004 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
18.10.91 JP 270810/91

⑦① Anmelder:  
Gunze Ltd., Ayabe, Kyoto, JP

⑦④ Vertreter:  
Dannenberg, G., Dipl.-Ing., 6000 Frankfurt;  
Weinhold, P., Dipl.-Chem. Dr., 8000 München; Gudel,  
D., Dr.phil.; Schubert, S., Dipl.-Ing., 6000 Frankfurt;  
Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 8000  
München

⑦⑦ Erfinder:  
Susawa, Takashi, Kyoto, JP; Igaki, Keiji, Kusatsu,  
Shiga, JP; Tamai, Hideo, Moriyama, Shiga, JP;  
Shimizu, Yoshihiko, Uji, Kyoto, JP; Shiraki, Kaneto;  
Sato, Akihiro, Ayabe, Kyoto, JP

⑤④ Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in Vivo, Verfahren zur Herstellung derselben und Spannelement zur Verwendung in dieser Vorrichtung

⑤⑦ Beschrieben wird eine Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo, die einen an der Spitze mit Ballon versehenen Katheter umfaßt, an dem ein zylindrisches Spannelement, das durch Wirken oder Flechten oder Weben von bioabbaubaren Fasern hergestellt wurde, um den Durchmesser des Zylinders leicht auf einen vorbestimmten Wert verringern zu können, in einem komprimierten Zustand angebracht ist. Ein Verfahren zur Herstellung dieser Vorrichtung und das entsprechende Spannelement werden ebenfalls beschrieben.

DE 42 35 004 A 1

IDS

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Erweiterung von verengten Gängen (Ducti) in vivo, ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Vorrichtung und ein Spannelement (stent) zur Verwendung in einer derartigen Vorrichtung.

Zur Erweiterung von verengten Blutgefäßen, Gallengängen usw. in vivo wurde bisher ein Spannelement in den verengten Bereich eingeführt, wie in den folgenden Beispielen gezeigt wird:

- 1) Ein Katheter, der an der Spitze mit einem Ballon versehen ist, wird in den verengten Bereich eingeführt. Der so erweiterte Bereich wird mit einem Spannelement, das durch einen anderen Katheter mit Ballon an der Spitze eingeführt wird, erweitert gehalten (zweistufiges Verfahren); und
- 2) ohne vorangehenden Erweiterungsschritt wird ein an der Spitze mit einem Ballon versehener Katheter, der ein Spannelement trägt, eingeführt, so daß der durch den Ballon erweiterte Bereich durch das Spannelement im erweiterten Zustand gehalten wird (einstufiges Verfahren).

Für diese herkömmlichen Techniken sind bisher Spannelemente aus Metall (z. B. aus rostfreiem Stahl, Tantal, usw.) verwendet worden. Diesen Spannelementen aus Metall fehlt es an Flexibilität und sie neigen dazu, die Gänge in vivo (z. B. Blutgefäße) unter Spannung zu setzen. Aufgrund dieser Eigenschaften führt die Verwendung von herkömmlichen Spannelementen zu folgenden Problemen:

- 1) mögliche Verursachung von Entzündungen und exzessiver Hypertrophie in dem mit Spannelement versehenen Bereich, was zu einem Wiederauftreten der Stenose führt, und
- 2) permanente Beibehaltung des Spannelements als Fremdkörper in vivo.

Um die durch Spannelemente aus Metall verursachte Spannung zu vermeiden, wurde die Verwendung von aus Kunststoff hergestellten Spannelementen in Betracht gezogen. Aus Kunststoff hergestellte Spannelemente setzen die Gänge in vivo weniger unter Spannung. Sie sind jedoch schwierig in eine gewünschte Gestalt zu bringen. Weiterhin ist es schwierig, ein Kunststoff-Spannelement in komprimiertem Zustand an einem Ballon-Katheter zu befestigen, das Spannelement an der verengten Stelle zu expandieren und es im expandierten Zustand zu halten. Um diese Nachteile von Kunststoff-Spannelementen zu überwinden, wurde vorgeschlagen, Spannelemente aus Kunststoffen mit "Gestaltgedächtnis" herzustellen (japanische Patentanmeldung Nr. 1991-21 262). Wenn ein aus Kunststoff mit Gestaltgedächtnis hergestelltes Spannelement eingesetzt wird, ist es möglich, das Spannelement innerhalb des verengten Bereichs zu expandieren, aber es ist nicht immer einfach, den Grad der Spannelement-Expansion genau zu regulieren. Weiterhin verbleibt ein derartiges Spannelement ebenfalls permanent in vivo und setzt dabei fortwährend die Gänge in vivo (z. B. Blutgefäße) unter Spannung, obwohl diese Spannung nicht stark sein muß.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo, bei der das Risiko der Verursachung einer Restenose

nicht besteht und die nicht für immer im lebenden Organismus zurückbleibt. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer derartigen Vorrichtung.

- 5 Es wurde nun gefunden, daß das Risiko der Restenose vermieden werden kann, indem man ein durch Wirken (Stricken) oder Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes Spannelement herstellt, das im komprimierten Zustand eingeführt werden soll. Die vorliegende Erfindung beruht auf dieser Erkenntnis.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo bereit, welche einen an der Spitze mit Ballon versehenen Katheter umfaßt, der ein durch Wirken (Stricken) oder Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes komprimiertes Spannelement trägt.

Die vorliegende Erfindung erstreckt sich auch auf ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo. Bei diesem Verfahren wird ein durch Wirken, Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes zylindrisches Spannelement durch Einführen in ein kleineres Rohr komprimiert, so daß es an einem an der Spitze mit Ballon versehenen Katheter befestigt werden kann.

- 25 Die vorliegende Erfindung erstreckt sich zusätzlich auf ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo. Bei diesem Verfahren wird ein durch Wirken, Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes zylindrisches Spannelement thermisch auf einen Durchmesser eingestellt, der dem Durchmesser des aufgeblasenen Ballons entspricht. Anschließend wird sein Durchmesser durch Einführung in ein Rohr mit kleinerem Durchmesser verringert. Auf diese Weise wird das Spannelement in komprimiertem Zustand an einem Katheter mit Ballon an der Spitze befestigt.

Die vorliegende Erfindung stellt ein Spannelement zur Verfügung, das bioabbaubare Fasern umfaßt und dessen Durchmesser durch Einführung des Spannelements in ein Rohr mit kleinerem Durchmesser verringert ist.

Der Ausdruck "Gänge in vivo", wie er hier verwendet wird, steht für Gänge (Kanäle) im lebenden Organismus, wie z. B. Blutgefäße, Luftröhre, gastrointestinale Röhre, Gallengang, Harnröhre und Harnleiter, die sich verengen können.

Der Ausdruck "bioabbaubare Fasern" steht für Fasern, die durch körpereigene Prozesse ungefähr 1 bis 24 Monate nach Einführung in den menschlichen Körper oder den Körper anderer Säuger abgebaut und eliminiert werden können. Sie schließen z. B. Fasern ein, die hergestellt wurden aus Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyglaktin (ein Copolymer von Milchsäure und Glykolsäure), Polydioxanon, Polyglykonat (ein Copolymer von Trimethylencarbonat und Glykolid), einem Copolymer von Polyglykolsäure und  $\epsilon$ -Caprolacton und einem Copolymer von Milchsäure und  $\epsilon$ -Caprolacton. Diese Fasern nehmen die Form eines Filament-Fadens mit einem Durchmesser von etwa 10 bis etwa 1000  $\mu$ m an, so daß ein aus diesen Fasern zusammengesetztes Spannelement ausreichend fest ist und leicht die zylindrische Form beibehalten kann. Unter anderem sind Monofilament-Fäden für diesen Zweck am besten geeignet. Das durchschnittliche Molekulargewicht von bioabbaubaren Polymeren liegt im Bereich von etwa 10 000 bis etwa 800 000. Das optimale bioabbaubare Polymere hängt von den verengten Gängen ab, in die das Spannelement eingeführt werden soll. Für ein für

verengte Blutgefäße zu verwendendes bioabbaubares Spannelement ist Polyglykolsäure das optimale Material.

Bei der Herstellung eines mit bioabbaubaren Fasern gewirkten Spannelements ist es wünschenswert, ein einfachstich-Gewebe zu verwenden, damit der Durchmesser des Spannelements leicht auf einen gewünschten Wert verringert werden kann.

Erfindungsgemäß kann anstelle eines gewirkten Spannelements ein geflochtenes oder gewobenes Gewebe verwendet werden, jedoch ist ein gewirktes Spannelement bevorzugter.

Das erfindungsgemäße Spannelement wird thermisch auf einen Durchmesser eingestellt, der größer als, gleich dem oder kleiner als sein ursprünglicher Durchmesser ist, und wird anschließend durch Einführung in ein Rohr zusammengedrückt, so daß sich das Spannelement innerhalb von Gängen in vivo auf einen gewünschten Durchmesser ausdehnen kann. Die thermische Einstellung des Spannelements wird z. B. durchgeführt, indem man das Spannelement in eine Form mit geeignetem Durchmesser gibt, so daß das Spannelement nach der Expansion in dem verengten Körperbereich den thermisch eingestellten Durchmesser beibehalten kann. Die thermische Einstellung wird bei einer Temperatur durchgeführt, die höher als die Glasübergangstemperatur und niedriger als die Schmelztemperatur des Spannelementmaterials ist. Zum Beispiel wird ein aus Polyglykolsäure hergestelltes Spannelement etwa 3 Stunden thermisch bei 105°C behandelt. Der Innendurchmesser des expandierten Spannelements beträgt innerhalb von menschlichen Coronargefäßen etwa 3 bis etwa 5 mm und innerhalb von menschlichen Gallengängen etwa 6 bis etwa 10 mm.

Ein komprimiertes Spannelement wird erhalten durch Einführung des thermisch behandelten oder unbehandelten Spannelements in ein Rohr mit einem kleineren Durchmesser, d. h. durch Falten der Netzwerkschlinge des Spannelements und Verringerung des Abstands zwischen den Fasern, aus denen das Spannelement aufgebaut ist. Dies wird z. B. durch Ziehen der Spannelementspitze durch ein Rohr mit kleinerem Durchmesser unter Verwendung eines Drahtes bewerkstelligt.

Ein komprimiertes Spannelement wird entweder in Form eines aus einem Rohr mit kleinerem Durchmesser herausgezogenen Spannelements oder in Form eines in ein Rohr mit kleinerem Durchmesser eingeführten Spannelements zur Verfügung gestellt.

Das Rohr, durch das das Spannelement geführt wird, ist z. B. aus Polytetrafluorethylen (Teflon), Polypropylen, usw. hergestellt. Der wünschenswerte Innendurchmesser dieses Rohrs beträgt etwa 1,0 bis etwa 5,0 mm, abhängig von dem Außendurchmesser des Katheters mit Ballon an der Spitze und der Natur des Ganges, in den der Katheter eingeführt werden soll. Um das Spannelement im komprimierten Zustand zu halten, wird empfohlen, das Spannelement thermisch leicht einzustellen. Zum Beispiel sollte ein aus Polyglykolsäure hergestelltes Spannelement thermisch etwa 5 Minuten bei 80°C eingestellt werden. Die thermische Einstellung für das komprimierte Spannelement darf nicht stärker sein als die thermische Einstellung, die während der Herstellung des Spannelements vor der Kompression verwendet wurde.

Die vorliegende Erfindung kann durch eine Kombination eines so hergestellten Spannelements (in geeignete Größen geschnitten) und eines Katheters mit Ballon an der Spitze gekennzeichnet werden. Eine Vielfalt von

herkömmlichen bekannten Kathetern mit Ballon an der Spitze kann für diese Kombination eingesetzt werden.

Die Fig. 6 zeigt ein Beispiel für das Verfahren, durch das das komprimierte Spannelement in einen verengten Gang des menschlichen Körpers eingeführt wird. Das Spannelement (1) wird in den Gang eingeführt, während man die beiden Enden des Spannelements (1) mit einem Silikonrohr (8) hält. Der Ballon (4) wird an der verengten Stelle des Ganges aufgeblasen, begleitet von einer Expansion des komprimierten Spannelements (1). Nach der Expansion des Spannelements auf seinen Durchmesser vor der Kompression und seiner Fixierung innerhalb des Ganges wird die Luft aus dem Ballon (4) abgelassen und der Ballon wird durch das Silikonrohr (8) entfernt. Die Fig. 7 zeigt ein weiteres Beispiel. Bei diesem Verfahren ist das Spannelement (1) am Katheter befestigt und wird mittels eines Deckrohrs (9) gehalten. An der verengten Stelle des Ganges wird das Deckrohr (9) zurückgezogen und das Spannelement (1) wird freigelegt. Daraufhin wird der Ballon (4) aufgeblasen, gefolgt von denselben Stufen wie im ersten Verfahren zur Expansion des Spannelements (1).

Das erfindungsgemäße Spannelement wird gewöhnlich in zylindrischer Form bereitgestellt. Der Querschnitt des Spannelements kann aber zusätzlich zur kreisförmigen Form auch eine ovale oder andere Formen einnehmen.

Wenn eine radiopake Substanz, wie z. B. Bariumsulfat dem Harz, das die bioabbaubaren Fasern des Spannelements aufbaut, zugegeben wird, können Position und Abbau des Spannelements in vivo durch Fluoroskopie untersucht werden.

Die vorliegende Erfindung zeigt die folgenden ausgezeichneten Wirkungen:

1) Da das Spannelement bioabbaubare Fasern umfaßt, wird es abgebaut und aus dem Körper eliminiert, nachdem es die verengte Stelle des Ganges für die erforderliche Zeit im erweiterten Zustand gehalten hat. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, daß durch langzeitige physikalische Reizung mit dem Spannelement eine Entzündung oder übermäßige Hypertrophie des Ganges, die zu einer Restenose führen kann, verursacht wird. Somit stellt das erfindungsgemäße Spannelement ein sicheres Mittel zum Halten der Gänge im erweiterten Zustand zur Verfügung.

2) Da das Spannelement durch Einführung in ein Rohr mit geeignetem Innendurchmesser komprimiert wird, wird das Spannelement in Richtung seines Durchmessers stark zusammengezogen, d. h., nicht nur einfach in axialer Richtung ausgedehnt. Somit kann der Durchmesser des Spannelements später innerhalb des Ganges in vivo vergrößert werden, ohne daß damit eine Kontraktion in axialer Richtung einhergeht. Das so hergestellte Spannelement kann nach dem Aufblasen des Ballons an der verengten Stelle des Ganges in vivo leicht auf einen gewünschten Durchmesser expandiert werden.

3) Wenn das erfindungsgemäße Spannelement thermisch in einem expandierten Zustand eingestellt werden soll, ist es nur erforderlich, den Durchmesser des zylindrischen Spannelements an den minimalen Durchmesser, der eingesetzt werden kann, anzupassen. Eine Präzision hinsichtlich der Größe des Spannelements ist nicht erforderlich. Das so hergestellte Spannelement mit einem gegebenen Durchmesser kann in verschiedenartigen Gängen

in vivo eingesetzt werden.

### Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen unter Bezugnahme auf die Zeichnungen die vorliegende Erfindung noch näher erläutern.

#### Beispiel 1

Wie in Fig. 1 gezeigt, wurde ein Spannelement (1) aus Einfachstich-Gewebe mit einem Durchmesser von 4,5 mm unter Verwendung von Polyglykolsäure-Monofilamenten (Durchmesser 160 µm) gewirkt. Dieses Spannelement (1) wurde in ein Innenrohr (2) mit einem Außendurchmesser von 4,0 mm eingeführt und daraufhin 3 Stunden bei 105°C erwärmt.

Wie in Fig. 2 gezeigt, wurde das wärmebehandelte Spannelement (1) 5 Minuten bei 80°C thermisch eingestellt, während es unter Verwendung eines Drahtes durch ein Teflonrohr (3) mit einem Innendurchmesser von 1,8 mm geleitet wurde. Auf diese Weise wurde ein komprimiertes Spannelement mit einem Außendurchmesser von 1,8 mm erhalten (Fig. 3). Dieses Spannelement wurde in drei erwachsenen Mongrel-Hunden (Körpergewicht 10 bis 15 kg) unter identischen experimentellen Bedingungen getestet. Wie in Fig. 4 gezeigt, wurde das Spannelement (1) an einem mit Ballon (4) versehenen Katheter (5) befestigt. Der Katheter wurde in die verengte Stelle der Koronararterie (6) der drei Hunde eingeführt. An der verengten Stelle wurde der Ballon (4) mit einem Kompressor (7) aufgeblasen, gefolgt von der Expansion des Spannelements (1) auf einen Außendurchmesser von 4 mm. Daraufhin wurde die Luft aus dem Ballon abgelassen und der Ballon wurde zusammen mit dem Katheter (5) entfernt, das Spannelement (1) in der verengten Stelle (6) zurücklassend. Die Fig. 5 zeigt schematisch die durch das Spannelement (1) erweiterte verengte Koronararterie.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse von pathologischen und angiographischen Untersuchungen der verengten Stelle nach der Einführung des Spannelements.

Tabelle 1

Tier	Dauer der Spannelement-wirkung	Spannelement blieb an der Stelle zurück für	Entzündung/Hypertrophie
1	3 Wochen	3 Monate	keine
2	4 Wochen	3 Monate	keine
3	4 Wochen	3 Monate	keine

Somit hielt das Spannelement die Gefäße 3 bis 4 Wochen im erweiterten Zustand und wurde ungefähr 3 Monate nach der Einführung vom Körper absorbiert. Keines der Tiere zeigte eine Entzündung oder übermäßige Hypertrophie des Bereichs, in den das Spannelement eingeführt worden war.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 Veranschaulichung des thermischen Behandlungsverfahrens für das Spannelement

Fig. 2 Verfahren zur Kontraktion des Spannelements

Fig. 3 Spannelement mit vermindertem Durchmesser

Fig. 4 Schematische Darstellung des Verfahrens zur Einführung eines Spannelements in die verengte Stelle

Fig. 5 Expandiertes Spannelement im verengten Bereich

Fig. 6 Beispiel für das Verfahren zur Einführung des Spannelements in einen Gang in vivo

Fig. 7 Weiteres Beispiel für das Verfahren zur Einführung des Spannelements in einen Gang in vivo

#### 10 Bezugszeichen

- 1 Spannelement
- 2 inneres Rohr
- 3 Teflonrohr
- 4 Ballon
- 5 Katheter
- 6 verengte Stelle
- 7 Kompressor
- 8 Silikonrohr
- 9 Deckrohr

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen an der Spitze mit Ballon versehenen Katheter umfaßt, an welchem ein zylindrisches Spannelement, das durch Wirken oder Flechten oder Weben von bioabbaubaren Fasern hergestellt wurde, um den Durchmesser des Zylinders leicht auf einen vorbestimmten Wert vermindern zu können, in einem komprimierten Zustand angebracht ist.

2. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo, dadurch gekennzeichnet, daß ein durch Wirken oder Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes Spannelement in ein Rohr mit kleinerem Durchmesser als der Durchmesser des Spannelements eingeführt wird, das Spannelement aus dem Rohr herausgezogen wird und das Spannelement mit verringertem Durchmesser an einem an der Spitze mit Ballon versehenen Katheter angebracht wird.

3. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur Erweiterung von Gängen in vivo, dadurch gekennzeichnet, daß ein durch Wirken oder Weben oder Flechten von bioabbaubaren Fasern hergestelltes zylindrisches Spannelement thermisch so eingestellt wird, daß sein Durchmesser etwa gleich dem Durchmesser eines aufgeblasenen Ballons an der Spitze eines Katheters ist, worauf der Durchmesser des Spannelements durch Einführung in komprimiertem Zustand in ein Rohr, dessen Durchmesser kleiner ist als der Durchmesser des Spannelements, verringert wird, und das komprimierte Spannelement an dem Katheter mit Ballon an der Spitze angebracht wird.

4. Spannelement, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Wirken oder Flechten oder Weben von bioabbaubaren Fasern hergestellt und zwecks Verminderung seines Durchmessers in ein Rohr eingeführt wurde.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

FIG. 1

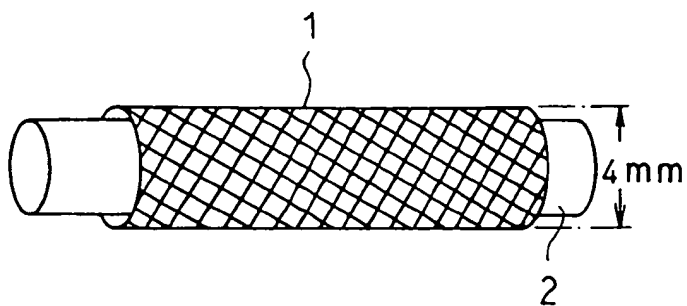


FIG. 2

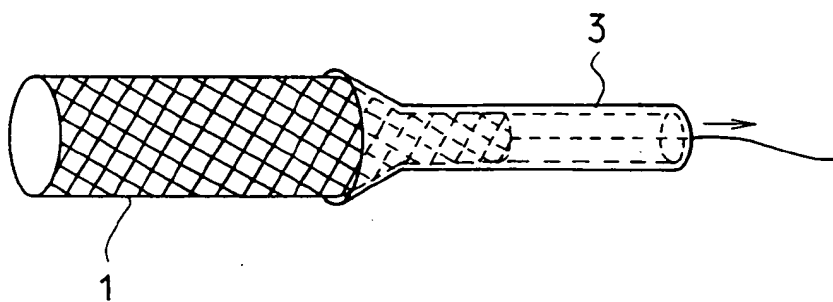


FIG. 3

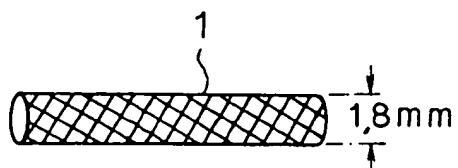


FIG. 4

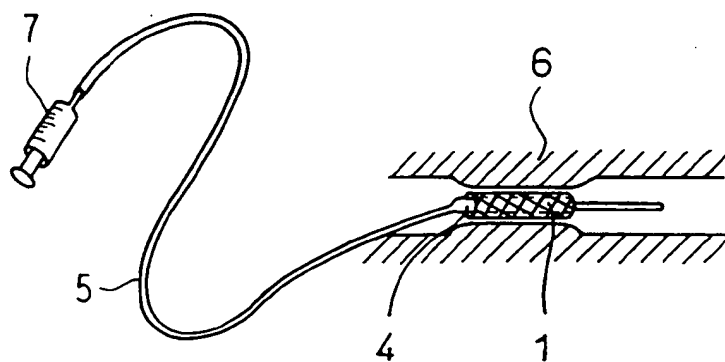


FIG. 5

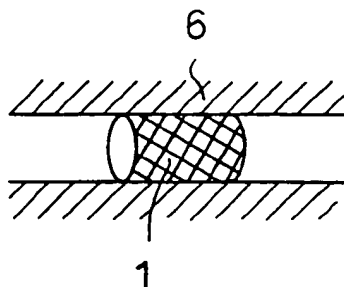


FIG. 6

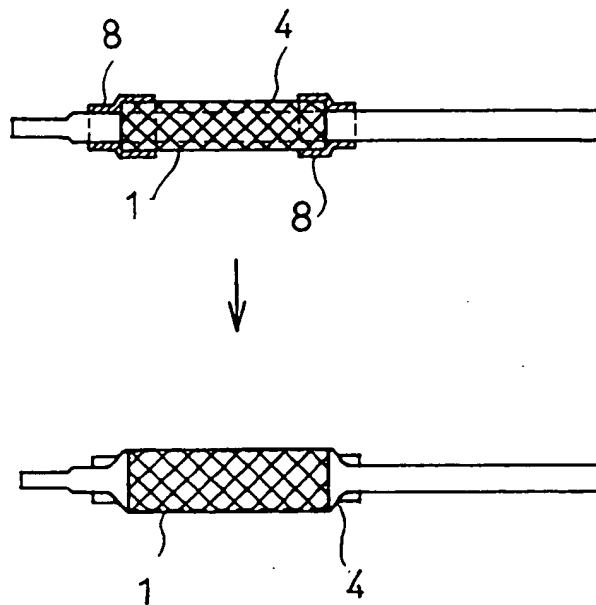




FIG. 7

